

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2005-281144

(P2005-281144A)

(43) 公開日 平成17年10月13日(2005. 10. 13)

(51) Int.Cl.⁷

C07D 217/04

B01J 31/22

// C07M 7:00

F I

C07D 217/04

B01J 31/22

C07M 7:00

テーマコード (参考)

4C034

4G069

4G169

審査請求 未請求 請求項の数 3 O L (全 12 頁)

(21) 出願番号 特願2004-93453 (P2004-93453)

(22) 出願日 平成16年3月26日 (2004. 3. 26)

(71) 出願人 000169466

高砂香料工業株式会社

東京都大田区蒲田五丁目37番1号

(74) 代理人 100077012

弁理士 岩谷 龍

(72) 発明者 栗山 互

神奈川県平塚市西八幡1丁目4番11号

高砂香料工業株式会社総合研究所内

(72) 発明者 張 小勇

神奈川県平塚市西八幡1丁目4番11号

高砂香料工業株式会社総合研究所内

(72) 発明者 竹中 元伸

神奈川県平塚市西八幡1丁目4番11号

高砂香料工業株式会社総合研究所内

Fターム(参考) 4C034 AA09

最終頁に続く

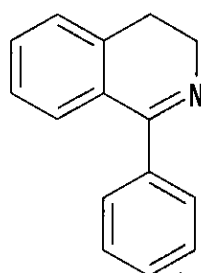
(54) 【発明の名称】 光学活性テトラヒドロイソキノリン類の製造方法

(57) 【要約】

【課題】 光学純度の高い光学活性 1 - フェニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリンまたはその塩を安価に、収率よく、かつ工業的に製造できる方法の提供。

【解決手段】 下記一般式 (1)

【化 1】



(1)

で表される 1 - フェニル - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリンまたはその塩を、触媒の存在下に水素ガスと反応させて一般式 (2)

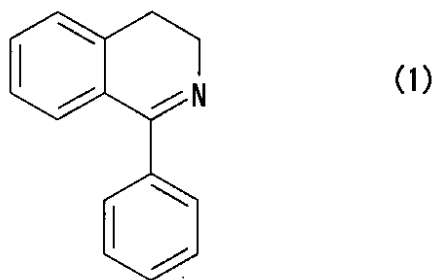
【化 2】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記一般式 (1)

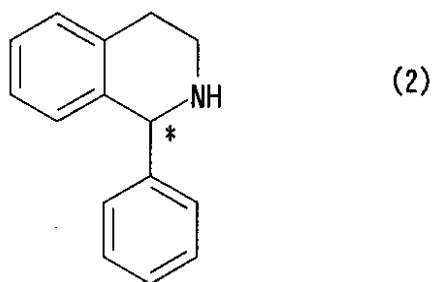
【化 1】



10

で表される 1 - フェニル - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリンまたはその塩を、触媒の存在下に水素ガスと反応させて一般式 (2)

【化 2】



20

(式中、* は不斉炭素を意味する)

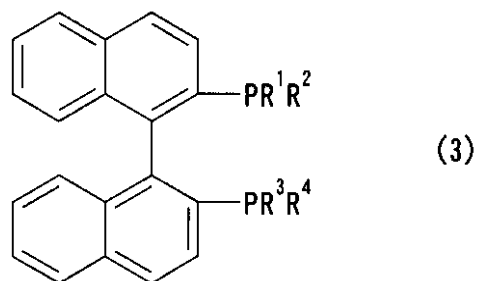
で表される光学活性 1 - フェニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリンまたはその塩を製造する方法において、触媒として、ルテニウム - 光学活性ホスフィン錯体を用いることを特徴とする光学活性 1 - フェニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリンまたはその塩の製造方法。

【請求項 2】

光学活性ホスフィンが、一般式 (3)

30

【化 3】

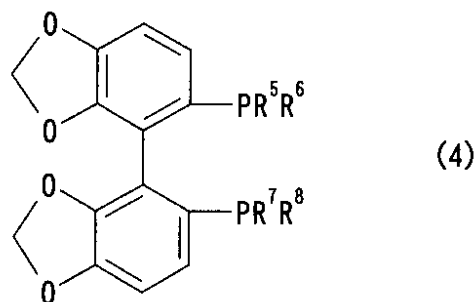


40

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 はそれぞれ独立して、ハロゲン原子、低級アルキル基および低級アルコキシ基から選ばれる置換基で置換されていてもよいフェニル基を示すか、またはシクロペンチル基もしくはシクロヘキシル基を示す。)

または一般式 (4)

【化 4】



10

(式中、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立して、ハロゲン原子、低級アルキル基および低級アルコキシ基から選ばれる置換基で置換されていてもよいフェニル基を示すか、またはシクロペンチル基もしくはシクロヘキシル基を示す。)

で表されるホスフィンの光学活性体である請求項 1 記載の製造方法。

【請求項 3】

ルテニウム - 光学活性ホスフィン錯体が、単離された下記一般式 (5)

【化 5】



20

(式中、 L は一般式 (3) または (4) で表されるホスフィンの光学活性体を示し、 X は Cl 、 Br または I を示し、 a 、 b 、 c 、 d 、 e 、 f 、 g 、 W 、 Y および Z は下記 i) ~ vi) の組み合わせのいずれかである。)

で表される錯体である請求項 2 に記載の製造方法。

i) $a = 2$ 、 $b = 0$ 、 $c = 4$ 、 $d = 2$ 、 $e = 1$ 、 $f = 1$ 、 $g = 0$ および $Y = N(CH_2CH_3)_3$

ii) $a = 1$ 、 $b = 1$ 、 $c = 1$ 、 $d = 1$ 、 $e = 1$ 、 $f = 1$ 、 $g = 0$ 、 $W =$ ベンゼンまたは p -シメン、および $Y = Cl$ 、 Br または I

iii) $a = 1$ 、 $b = 0$ 、 $c = 1$ 、 $d = 1$ 、 $e = 2$ 、 $f = 3$ 、 $g = 1$ 、 $Y = (\mu-Cl)$ 、 $(\mu-Br)$ または $(\mu-I)$ 、および $Z = (CH_3)_2NH_2$ または $(CH_3CH_2)_2NH_2$ 30

iv) $a = 1$ 、 $b = 2$ 、 $c = 0$ 、 $d = 1$ 、 $e = 1$ 、 $f = 0$ 、 $g = 0$ 、および $W = CH_3CO_2$ または CF_3CO_2

v) $a = 1$ 、 $b = 1$ 、 $c = 1$ 、 $d = 2$ 、 $e = 1$ 、 $f = 0$ 、 $g = 0$ 、および $W = H$

vi) $a = 3$ 、 $b = 0$ 、 $c = 5$ 、 $d = 3$ 、 $e = 1$ 、 $f = 1$ 、 $g = 0$ 、および $Y = Cl$ 、 Br または I

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は光学活性テトラヒドロイソキノリン類の製造方法に関し、更に詳しくは、1-フェニル-3,4-ジヒドロイソキノリンを触媒の存在下に不斉水素化させて光学活性1-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンを製造する方法に関する。 40

【背景技術】

【0002】

従来、光学活性な1-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンを合成する場合、ラセミ体の1-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンを合成し、光学活性なカルボン酸を用いて光学分割する方法などが常法であった。しかしながら、この方法ではせっかく光学分割しても希望する化合物は光学分割する前に存在している量を越えることが出来ないという不都合が残っていた。それらの点を解決するために、イミン類の触媒的不斉水素化反応による合成法が盛んに研究されてきた。 50

その一例として、例えば特許文献 1 には、1 - フェニル - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリンをイリジウム錯体と光学活性ホスフィン化合物の存在下に水素添加反応させて光学活性 1 - フェニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリンを製造する方法が具体的に実施例として記載されている。

しかしながら、この方法は、イリジウム錯体が高価であると共に、目的物の収率や光学純度が低く、必ずしも満足できるものではなかった。

【特許文献 1】特開 2 0 0 1 - 2 6 5 8 0 号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0 0 0 3】

10

本発明は、光学純度の高い光学活性 1 - フェニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリンまたはその塩を安価に、かつ収率よく製造できる方法を提供することを課題とする。

【課題を解決するための手段】

【0 0 0 4】

本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意研究を重ねた結果、触媒としてルテニウム - 光学活性ホスフィン錯体、とりわけ後記の一般式 (5) で示されるルテニウム - ホスフィン錯体を用いることにより、光学純度の高い光学活性 1 - フェニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリンまたはその塩を安価に、かつ高収率で取得できることを見出し、さらに検討を重ねて、本発明を完成した。

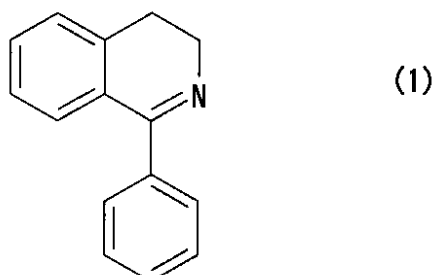
20

【0 0 0 5】

すなわち、本発明は以下の各発明 [1] ~ [3] を包含する。

[1] 下記一般式 (1)

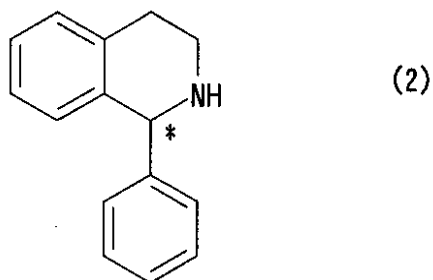
【化 1】



30

で表される 1 - フェニル - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリンまたはその塩を、触媒の存在下に水素ガスと反応させて一般式 (2)

【化 2】



40

(式中、* は不斉炭素を意味する)

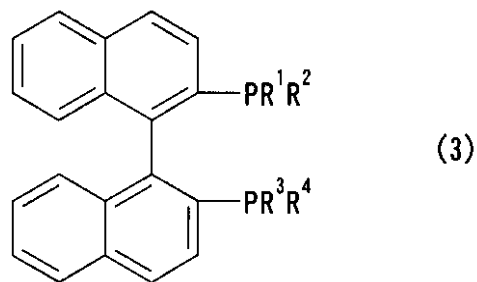
で表される光学活性 1 - フェニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリンまたはその塩を製造する方法において、触媒として、ルテニウム - 光学活性ホスフィン錯体を用いることを特徴とする光学活性 1 - フェニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリンまたはその塩の製造方法。

【0 0 0 6】

[2] 光学活性ホスフィンが、一般式 (3)

50

【化 3】

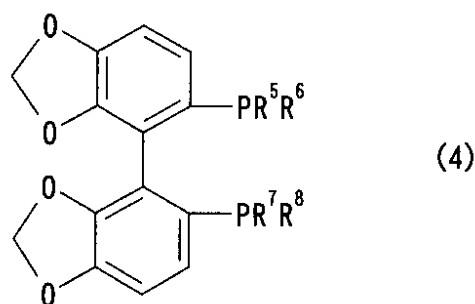


10

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 はそれぞれ独立して、ハロゲン原子、低級アルキル基および低級アルコキシ基から選ばれる置換基で置換されていてもよいフェニル基を示すか、またはシクロペンチル基もしくはシクロヘキシル基を示す。)

または一般式 (4)

【化 4】



20

(式中、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立して、ハロゲン原子、低級アルキル基および低級アルコキシ基から選ばれる置換基で置換されていてもよいフェニル基を示すか、またはシクロペンチル基もしくはシクロヘキシル基を示す。)

で表されるホスフィンの光学活性体である前記 [1] 記載の製造方法。

【0007】

[3] ルテニウム - 光学活性ホスフィン錯体が、単離された下記一般式 (5)

30

【化 5】



(式中、L は一般式 (3) または (4) で表されるホスフィンの光学活性体を示し、X は Cl、Br または I を示し、a、b、c、d、e、f、g、W、Y および Z は下記 i) ~ vi) の組み合わせのいずれかである。)

で表される錯体である前記 [2] に記載の製造方法。

i) $a = 2$ 、 $b = 0$ 、 $c = 4$ 、 $d = 2$ 、 $e = 1$ 、 $f = 1$ 、 $g = 0$ および $Y = N(CH_2CH_3)_3$

40

ii) $a = 1$ 、 $b = 1$ 、 $c = 1$ 、 $d = 1$ 、 $e = 1$ 、 $f = 1$ 、 $g = 0$ 、W = ベンゼンまたは p - シメン、および $Y = Cl$ 、Br または I

iii) $a = 1$ 、 $b = 0$ 、 $c = 1$ 、 $d = 1$ 、 $e = 2$ 、 $f = 3$ 、 $g = 1$ 、 $Y = (\mu - Cl)$ 、 $(\mu - Br)$ または $(\mu - I)$ 、および $Z = (CH_3)_2NH_2$ または $(CH_3CH_2)_2NH_2$

iv) $a = 1$ 、 $b = 2$ 、 $c = 0$ 、 $d = 1$ 、 $e = 1$ 、 $f = 0$ 、 $g = 0$ 、および W = CH_3CO_2 または CF_3CO_2

v) $a = 1$ 、 $b = 1$ 、 $c = 1$ 、 $d = 2$ 、 $e = 1$ 、 $f = 0$ 、 $g = 0$ 、および W = H

vi) $a = 3$ 、 $b = 0$ 、 $c = 5$ 、 $d = 3$ 、 $e = 1$ 、 $f = 1$ 、 $g = 0$ 、および $Y = Cl$ 、Br または I

50

【発明の効果】

【0008】

本発明方法によれば、1 - フェニル - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリンまたはその塩から光学純度の高い光学活性 1 - フェニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリンまたはその塩を安価に、収率よく、工業的に有利に製造できる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0009】

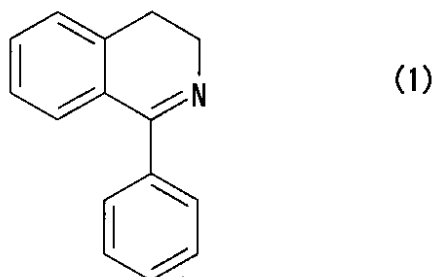
以下、本発明について説明する。

【0010】

原料として用いられる一般式 (1)

10

【化 6】



で表される 1 - フェニル - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリンは、公知の方法により製造することができ、例えば、ベンゾイルクロリドと 2 - フェニルエチルアミンとから得られるアミド化合物を五酸化リンを用いて環化させる方法 (J . Med . Chem . , (1989)、32 (6)、1242 - 1248) 等により得ることができる。

20

【0011】

また、1 - フェニル - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリンの塩は、対になる酸性化合物と 1 - フェニル - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリンを溶媒中で撹拌することにより容易に得られる。更に、1 - フェニル - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリンと酸性化合物との混合溶液から、塩を取り出すことなく、酸性化合物存在下に不斉水素化反応を行うこともできる。対になる酸性化合物としては無機酸、有機酸またはルイス酸が挙げられ、具体的には塩化水素、臭化水素、ヨウ化水素、次亜塩素酸、亜塩素酸、塩素酸、過塩素酸、リン酸、ホウ酸、酢酸、モノクロロ酢酸、ジクロロ酢酸、トリクロロ酢酸、ブromo酢酸、トリフルオロ酢酸、ギ酸、メタンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、カンファスルホン酸、安息香酸、シュウ酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、マロン酸、サリチル酸、ピクリン酸、フマル酸等が挙げられる。

30

【0012】

本発明に使用されるルテニウム - 光学活性ホスフィン錯体は、ルテニウム化合物と光学活性ホスフィン化合物と所望により中性有機配位化合物、アミン化合物とからなる錯体が挙げられる。

上記ルテニウム化合物は、通常この分野で用いられるルテニウム化合物であればよく、例えば $RuCl_3$ 、 $RuBr_3$ 及び RuI_3 のようなハロゲン化ルテニウム及びその水和物、 $[RuCl_2 (ベンゼン)]_2$ 、 $[RuBr_2 (ベンゼン)]_2$ 、 $[RuI_2 (ベンゼン)]_2$ 、 $[RuCl_2 (p - シメン)]_2$ 、 $[RuBr_2 (p - シメン)]_2$ 、 $[RuI_2 (p - シメン)]_2$ 、 $[RuCl_2 (cod)]$ 、 $[RuBr_2 (cod)]$ 、 $RuI_2 (cod)$ 等の錯体が挙げられる (上記「cod」は 1 , 5 - シクロオクタジエンを表す。以下同じ。)。

40

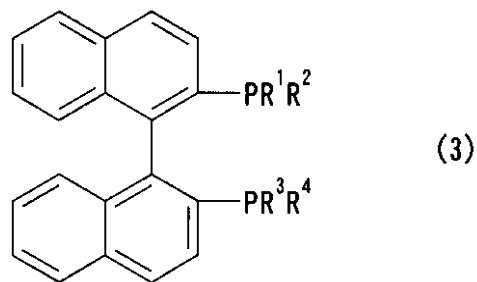
【0013】

上記光学活性ホスフィン化合物は、通常この分野で用いられる光学活性ホスフィン化合物であればよく、例えば二座配位性のホスフィン化合物が挙げられ、さらに好ましくは、軸不斉を有する光学活性ホスフィン化合物である。

上記光学活性ホスフィン化合物の具体例としては、例えば一般式 (3)

50

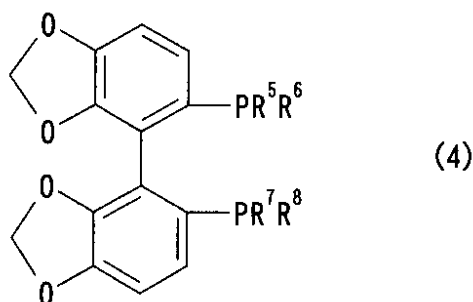
【化 7】



10

(式中、記号は前記と同一意味を有する)
または一般式(4)

【化 8】



20

(式中、記号は前記と同一意味を有する)
で表されるホスフィンの光学活性体などが挙げられる。

【0014】

以下、一般式(3)および(4)中の各置換基について説明する。

一般式(3)および(4)において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 で表される「ハロゲン原子、低級アルキル基および低級アルコキシ基から選ばれる置換基で置換されていてもよいフェニル基」は、フェニル基、またはハロゲン原子、低級アルキル基および低級アルコキシ基から選ばれる置換基で置換されたフェニル基である。

30

ハロゲン原子、低級アルキル基および低級アルコキシ基から選ばれる置換基で置換されたフェニル基は、フェニル基の1個または2個以上の水素原子がハロゲン原子、低級アルキル基および低級アルコキシ基から選ばれる置換基で置き換えられたフェニル基が挙げられる。前記置換基は2個以上の場合、同一であってもよく、異なってもよい。

【0015】

上記ハロゲン原子としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられ、とりわけフッ素原子が好ましい。上記低級アルキル基としては、例えば、炭素数1~6、好ましくは炭素数1~4の直鎖状、分枝状または環状のアルキル基が挙げられる。また、上記低級アルコキシ基は、炭素数1~6、好ましくは炭素数1~4の直鎖状、分枝状または環状のアルコキシ基が挙げられる。

40

【0016】

一般式(3)で示される光学活性ホスフィン化合物の具体例としては、例えば2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(以下、BINAPという)、2,2'-ビス[ジ(p-トリル)ホスフィノ]-1,1'-ビナフチル(以下、TBINAPという)、2,2'-ビス[ジ(m-トリル)ホスフィノ]-1,1'-ビナフチル、2,2'-ビス[ジ(3,5-キシリル)ホスフィノ]-1,1'-ビナフチル(以下、DM-BINAPという)、2,2'-ビス[ジ(p-tert-ブチルフェニル)ホスフィノ]-1,1'-ビナフチル、2,2'-ビス[ジ(p-メトキシフェニル)ホスフィノ]-1,1'-ビナフチル、2,2'-ビス[ジ(3,5-ジ-tert-ブチル-4-メトキシフェニル)ホスフィノ]-1,1'-ビナフチル、2,2'-ビス[

50

ジ(シクロペンチル)ホスフィノ]-1, 1'-ビナフチル(以下、Cp-BINAPという)、2, 2'-ビス[ジ(シクロヘキシル)ホスフィノ]-1, 1'-ビナフチル(以下、Cy-BINAPという)等が挙げられる。これらのうち、BINAPまたはT-BINAPがより好ましい。

【0017】

一般式(4)で表されるホスフィンの光学活性体の具体例としては、(4, 4'-ビ-1, 3-ベンゾジオキソール)-5, 5'-ジイル-ビス(ジフェニルホスフィン)(SEGPHOS)、(4, 4'-ビ-1, 3-ベンゾジオキソール)-5, 5'-ジイル-ビス[ジ(3, 5-ジメチルフェニル)ホスフィン](DM-SEGPHOS)、(4, 4'-ビ-1, 3-ベンゾジオキソール)-5, 5'-ジイル-ビス[ビス(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-メトキシフェニル)ホスフィン](DTBM-SEGPHOS)、(4, 4'-ビ-1, 3-ベンゾジオキソール)-5, 5'-ジイル-ビス[ジ(4-メトキシフェニル)ホスフィン]、(4, 4'-ジ-1, 3-ベンゾジオキソール)-5, 5'-ジイル-ビス(ジシクロヘキシルホスフィン)(Cy-SEGPHOS)、(4, 4'-ビ-1, 3-ベンゾジオキソール)-5, 5'-ジイル-ビス[ビス(3, 5-ジ-tert-ブチルフェニル)ホスフィン]などが挙げられる。

【0018】

さらに、中性有機配位化合物としては、例えばN, N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル等が挙げられ、アミン化合物としては、例えばトリ低級アルキルアミン(例、トリメチルアミン、トリエチルアミン等)、ジ低級アルキルアミン(例、ジメチルアミン、ジエチルアミン等)、ピリジンなどが挙げられる。

【0019】

ルテニウム-光学活性ホスフィン錯体の例として、以下のものを挙げる事ができるが、本発明はこれらに限定されるものではない。

$Ru(OAc)_2(L)$ 、 $Ru(OCOCF_3)(L)$ 、 $Ru_2Cl_4(L)_2NEt_3$ 、 $[\{ RuCl(L) \}_2(\mu-Cl)_3][Me_2NH_2]$ 、 $[\{ RuCl(L) \}_2(\mu-Cl)_3][Et_2NH_2]$ 、 $RuCl_2(L)$ 、 $RuBr_2(L)$ 、 $RuI_2(L)$ 、 $RuCl_2(L)$ (ピリジン) $_2$ 、 $RuBr_2(L)$ (ピリジン) $_2$ 、 $RuI_2(L)$ (ピリジン) $_2$ 、 $[RuCl(ベンゼン)(L)]Cl$ 、 $[RuBr(ベンゼン)(L)]Br$ 、 $[RuI(ベンゼン)(L)]I$ 、 $[RuCl(p-シメン)(L)]Cl$ 、 $RuBr(p-シメン)(L)]Br$ 、 $[RuI(p-シメン)(L)]I$ 、 $[Ru(L)](OTf)_2$ 、 $[Ru(L)](BF_4)_2$ 、 $[Ru(L)](ClO_4)_2$ 、 $[Ru(L)](SbF_6)_2$ 、 $[Ru(L)](BF_4)_2$ 、 $Ru_3Cl_5(L)_3$ 、 $RuHCl(L)_2$

(上記において、Lは光学活性ホスフィン化合物を、Acはアセチル基を、Etはエチル基を、Meはメチル基を、Tfはトリフルオロメタンスルホニル基を示す。以下同じ。)

【0020】

本発明で使用するルテニウム-光学活性ホスフィン錯体は、単離された下記一般式(5)

【化9】



(式中、Lは一般式(3)または(4)で表されるホスフィンの光学活性体を示し、XはCl、BrまたはIを示し、a、b、c、d、e、f、g、W、YおよびZは下記i)~vi)の組み合わせのいずれかである。)で表される錯体であるのが好ましい。

i) a = 2、b = 0、c = 4、d = 2、e = 1、f = 1、g = 0 および Y = N(CH₂CH₃)₃

ii) a = 1、b = 1、c = 1、d = 1、e = 1、f = 1、g = 0、W = ベンゼンまたはp-シメン、および Y = Cl、Br または I

10

20

30

40

50

i i i) $a = 1$ 、 $b = 0$ 、 $c = 1$ 、 $d = 1$ 、 $e = 2$ 、 $f = 3$ 、 $g = 1$ 、 $Y = (\mu - Cl)$ 、 $(\mu - Br)$ または $(\mu - I)$ 、および $Z = (CH_3)_2NH_2$ または $(CH_3CH_2)_2NH_2$

i v) $a = 1$ 、 $b = 2$ 、 $c = 0$ 、 $d = 1$ 、 $e = 1$ 、 $f = 0$ 、 $g = 0$ 、および $W = CH_3CO_2$ または CF_3CO_2

v) $a = 1$ 、 $b = 1$ 、 $c = 1$ 、 $d = 2$ 、 $e = 1$ 、 $f = 0$ 、 $g = 0$ 、および $W = H$

v i) $a = 3$ 、 $b = 0$ 、 $c = 5$ 、 $d = 3$ 、 $e = 1$ 、 $f = 1$ 、 $g = 0$ 、および $Y = Cl$ 、 Br または I

【0021】

一般式(5)で示されるルテニウム-光学活性ホスフィン錯体のうち、 $a = 2$ 、 $b = 0$ 、 $c = 4$ 、 $d = 2$ 、 $e = 1$ 、 $f = 1$ 、 $g = 0$ および $Y = N(CH_2CH_3)_3$ であり、Lが一般式(3)で示される化合物の光学活性体である錯体が好ましく、 $a = 2$ 、 $b = 0$ 、 $c = 4$ 、 $d = 2$ 、 $e = 1$ 、 $f = 1$ 、 $g = 0$ および $Y = N(CH_2CH_3)_3$ であり、Lが光学活性BINAPである錯体がより好ましい。

【0022】

本発明にかかるルテニウム-光学活性ホスフィン錯体は、公知の方法または自体公知の方法を用いて製造される。例えばJ. Chem. Soc., Chem. Commun., 922(1985)に記載のように、 $[Ru(cod)Cl_2]_n$ と光学活性ホスフィン化合物をトリアルキルアミンの存在下、トルエン溶媒中で加熱還流することにより調製できる。また、特開平11-269185号公報記載の方法で、 $[Ru(ベンゼン)Cl_2]_2$ と光学活性ホスフィン化合物をジアルキルアミン存在下にテトラヒドロフラン中で加熱還流することにより調製できる。また、J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1208(1989)に記載の方法で $[Ru(p\text{-シメン})I_2]_2$ と光学活性ホスフィン化合物とを塩化メチレンとエタノール中で加熱撹拌することにより調製することができる。

【0023】

本発明の反応は水素付加反応であり、1-フェニル-3,4-ジヒドロイソキノリンまたはその塩をルテニウム-光学活性ホスフィン錯体の存在下に水素ガスを反応させることにより実施できる。ルテニウム-光学活性ホスフィン錯体の使用量は、反応条件やルテニウム-光学活性ホスフィン錯体の種類等によって異なるが、通常、1-フェニル-3,4-ジヒドロイソキノリンまたはその塩に対するモル比で1/50~1/5000、好ましくは1/200~1/2000程度の範囲である。

【0024】

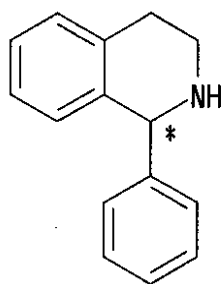
また、本発明の水素付加反応は溶媒中で好適に実施することができる。溶媒としては、基質および触媒を溶解できるものが好ましく、具体的にはトルエン、キシレン等の芳香族炭化水素、ヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素、塩化メチレン、クロロベンゼン等のハロゲン化炭化水素、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル類、メタノール、エタノール、イソプロパノール、n-ブタノール等のアルコール類、酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル類、アセトニトリル等のニトリル類、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類、ピリジン、トリエチルアミン等のアミン類等が挙げられる。溶媒の使用量は、反応条件等により適宜選択することができる。

本発明の水素付加反応の水素圧は、通常1~10MPaであり、好ましくは3~6MPaである。反応温度は、触媒の種類等によって自ずから異なるが、通常5~150℃であり、好ましくは50~100℃である。反応時間は、反応条件により自ずから異なるが、通常5~30時間である。

【0025】

上記のようにして、一般式(2)

【化 10】



(2)

(式中、*は不斉炭素を意味する)

10

で表される光学活性 1 - フェニル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリンまたはその塩が得られるが、該化合物の立体配位は使用するルテニウム - 光学活性ホスフィン錯体の立体配位を適宜選択することにより、R 体または S 体を製造することができる。

【実施例】

【0026】

以下に実施例を挙げ、本発明を詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例によってなら限定されるものではない。なお、実施例中、転化率はガスクロマトグラフ (NEUTRA BOND - 1 30m × 0.25mm I.D. 0.4 μm) により、また光学純度 (% ee) は液体クロマトグラフ (Daicel CHIRALCEL OD-H) により求めた。

20

【0027】

(実施例 1)

攪拌子を入れた 100 mL オートクレープに、1 - フェニル - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン (1 g、4.82 mmol) と $\text{Ru}_2\text{Cl}_4 \{(\text{R}) - \text{T} - \text{BINAP}\}_2 \cdot \text{NEt}_3$ (21.9 mg、0.0121 mmol) を仕込んだ。窒素置換した後、5 mL のトルエンを加えた。続いて水素置換した後、水素圧 6 MPa にて 90、15 時間攪拌した。反応液を分析したところ、(R) - 1 - フェニル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリンが光学純度 88.9 % ee、転換率 56.9 % で生成していた。

【0028】

(実施例 2)

攪拌子を入れた 100 mL オートクレープに、1 - フェニル - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン塩酸塩 (1 g、4.10 mmol) と $\text{Ru}_2\text{Cl}_4 \{(\text{R}) - \text{T} - \text{BINAP}\}_2 \cdot \text{NEt}_3$ (18.7 mg、0.0103 mmol) を仕込んだ。窒素置換した後、5 mL のメタノールを加えた。水素置換した後、水素圧 3 MPa にて 90、19 時間攪拌した。反応混合物にトルエンと 1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加え攪拌した後、反応液を分析した。その結果、(R) - 1 - フェニル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリンが光学純度 59.7 % ee、転換率 89.3 % で生成していた。

30

【0029】

(実施例 3)

攪拌子を入れた 100 mL オートクレープに、1 - フェニル - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン (1 g、4.82 mmol) と $\text{Ru}_2\text{Cl}_4 \{(\text{R}) - \text{BINAP}\}_2 \cdot \text{NEt}_3$ (8.2 mg、0.00485 mmol) を仕込んだ。窒素置換した後、5.96 mL のトルエンとギ酸 (182 μL、4.82 mmol) を加えた。水素置換した後、水素圧 3 MPa にて 90、15 時間攪拌した。反応液にトルエンと 1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加え攪拌した後、反応液を分析した。その結果、(R) - 1 - フェニル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリンが光学純度 66.7 % ee、転換率 91.4 % で生成していた。

40

【0030】

(実施例 4)

攪拌子を入れた 100 mL オートクレープに 1 - フェニル - 3, 4 - ジヒドロイソキノ

50

リン塩酸塩 (5 0 0 m g 、 2 . 0 5 m m o l) と $Ru(OAc)_2 \cdot \{(R) - BINAP\}$ (8 . 6 m g 、 0 . 0 1 0 2 m m o l) を仕込んだ。窒素置換した後、2 . 5 m L のメタノールとサリチル酸メチル (1 0 . 6 μ L 、 0 . 0 8 1 8 m m o l) を加えた。水素置換した後、水素圧 3 M P a にて 9 0 、 1 9 時間攪拌した。反応液にトルエンと 1 m o l / L 水酸化ナトリウム水溶液を加え攪拌した後、反応液を分析した。その結果、(R) - 1 - フェニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリンが光学純度 6 5 . 4 % e e 、転換率 8 3 . 1 % で生成していた。

【産業上の利用可能性】

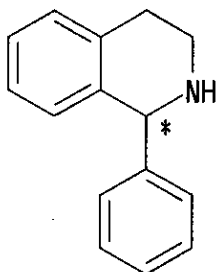
【 0 0 3 1 】

本発明の製造方法によって得られる光学活性 1 - フェニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリンまたはその塩は、医薬農薬中間体として有用であり、また、キラルカルボン酸の光学分割に有用である。

フロントページの続き

F ターム(参考) 4G069 AA02 AA08 BA27A BA27B BC70A BC70B BE14A BE14B BE27A BE27B
BE45A BE46A BE46B CB02 FA01
4G169 AA02 AA08 BA27A BA27B BC70A BC70B BE14A BE14B BE27A BE27B
BE45A BE46A BE46B CB02 FA01

【要約の続き】



(2)

(式中、*は不斉炭素を意味する)

で表される光学活性 1 - フェニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリンまたはその塩を製造する方法において、触媒として、ルテニウム - 光学活性ホスフィン錯体を用いることを特徴とする光学活性 1 - フェニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリンまたはその塩の製造方法。

【選択図】なし